

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Baricitinib

**Neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre
juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF-
polyartikulär und erweitert oligoartikulär, ≥
2 Jahre**

Berlin, den 07. März 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF- polyartikulär und erweitert oligoartikulär, ≥ 2 Jahre) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1714,
polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Auftrag: A23-108, Version 1.0, Stand: 06.02.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7103/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-988.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-11-15-D-988:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1010/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Informationspool	6
Studie JUVE-Basis	6
Bewertung der AkdÄ	7
Studiendauer	7
Bewertung der AkdÄ	7
Studienpopulation.....	7
Bewertung der AkdÄ	7
Endpunkte.....	8
Nutzen.....	8
Bewertung der AkdÄ	9
Schaden.....	9
Bewertung der AkdÄ	10
Nutzen-Schaden-Verhältnis	10
Bewertung der AkdÄ	10
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Bewertung des IQWiG	10
Bewertung des pU	10
Bewertung der AkdÄ.....	11
Fazit	11
Literaturverzeichnis	11

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase (JAK)1 und JAK2. Januskinasen (JAK) sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAK-Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STAT reduziert. Die Anwendung von Baricitinib führt zu einer dosisabhängigen Hemmung der durch Interleukin(IL)-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung (1). Die IL-6-Inhibition ist ein therapeutisches Prinzip bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Baricitinib steht jetzt auch in der Indikation aktive juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bei Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zur Verfügung (1). In dem aktuellen Verfahren wird Baricitinib in der Teilindikation polyartikuläre JIA (pJIA) (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär) bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf ein oder mehrere herkömmlich synthetische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit
2	Kinder und Jugendliche ab zwei Jahren mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden), die unzureichend auf ein oder mehrere biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein biologisches DMARD (Abatacept oder Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit in Abhängigkeit von der Vortherapie ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine alleinige (symptomatische) Therapie mit nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und/oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Im Rahmen einer Schubtherapie sollte der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und/oder intraartikulär) möglich sein.
c. Es wird vorausgesetzt, dass bei der Auswahl des Komparators ein Wechsel auf ein biologisches DMARD erfolgt, das im Rahmen der Vortherapie noch nicht zum Einsatz gekommen ist. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-) Therapie entspricht nicht der ZVT.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat

Bewertung der AkdÄ

Die ZVT entspricht dem in der Versorgung angestrebten Therapiestandard.

Der Festlegung von Golimumab als ZVT stimmt die AkdÄ aber nicht zu.

Für Golimumab konnte für die Indikation pJIA keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden, zudem fehlen im Vergleich zu den anderen in dieser Indikation zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Daten für die Langzeitsicherheit (2, 3). Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-III-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen zwei und 17 Jahren mit pJIA geprüft. Zwar hatten fast 90 % der Studienteilnehmer in Woche 16 ein ACR-PED-30 (American College of Rheumatology Pediatric 30)-Ansprechen erreicht, jedoch jeder dritte Patient wies eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden placebokontrollierten Phase traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche Flare-Raten (Flare: Zeitpunkt, an dem ein Krankheitsschub auftritt) auf: 47 % unter Placebo vs. 41 % unter Golimumab. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht (4).

In keiner der bisher durchgeführten Zulassungsstudien zur pJIA wurden die konventionellen synthetischen (cs) DMARDs gegen biologische (b) DMARDs getestet oder bDMARDs gegeneinander.

Insgesamt liegen für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor.

Informationspool

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt keine vergleichenden Studiendaten (direkter oder indirekter Vergleich von Baricitinib mit csDMARDs oder bDMARDs) vor. [Dossier pU, Modul 3A, S. 37 ff.]

Studie JUVE-Basis

Stattdessen stellt der pU in Modul 3 A Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie JUVE-BASIS (I4V-MC-JAHV) dar. In die Studie JUVE-BASIS wurden Patientinnen und Patienten im Alter von zwei bis < 18 Jahren mit aktiver JIA der Subtypen pJIA, erweiterte oligoartikuläre JIA, juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA) und Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) untersucht, die zuvor unzureichend auf ein oder mehrere csDMARDs oder bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Als Begleittherapie waren unter bestimmten Voraussetzungen Methotrexat, andere csDMARDs, orale Kortikosteroide, nicht steroidale Antirheumatika und Analgetika erlaubt. Die Einnahme von bDMARDs war nicht erlaubt. Patienten mit einem Krankheitsschub konnten die randomisierte Phase abbrechen und in eine offene Extensionsstudie mit einer Behandlung mit Baricitinib wechseln.

Die Studie untergliederte sich in eine Screening-Phase (1–42 Tage), eine 2-wöchige Safety/Pharmakokinetik-Phase, eine 12-wöchige Open-label-lead-in(OLLI)-Phase, eine bis zu 32-wöchige doppel-blinde Withdrawal(DBW)-Phase und eine 28-tägige Post-Treatment-Follow-up-Phase.

In die JUVE-Basis-Studie wurden insgesamt 220 Patienten eingeschlossen. Davon sind 219 Patienten in die OLLI-Phase eingetreten: 143 Patienten hatten eine pJIA, 16 Patienten eine erweiterte oligoartikuläre JIA, 50 Patienten eine EAA und 10 Patienten eine jPsA. Insgesamt erreichten 167 Patienten (76,3 %) am Ende der OLLI-Phase ein ACR-Ped-30-Ansprechen. Von diesen gingen 163 Patienten in die DBW-Phase über, von denen 82 Patienten dem Baricitinib-Arm und 81 Patienten dem Placebo-Arm randomisiert zugeordnet wurden. Mehr als zwei Drittel der Patienten war weiblich, das durchschnittliche Alter betrug ca. 13 Jahre.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Krankheitsschub (5).

Bewertung der AkdÄ

Ein methodisches Problem der vorliegenden JAK-Inhibitor-Studien und fast aller Studien mit bDMARDs in der Indikation pJIA seit Beginn der 2000er Jahre birgt das sogenannte randomisierte kontrollierte Withdrawal-Design (RWD). Hierbei werden am Anfang einer Studie alle Patienten mit dem Studienmedikament behandelt (OL-LI). Die Teilnehmer der folgenden randomisierten Doppelblind-Phase rekrutieren sich dann ausschließlich aus der Gruppe der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben. Der primäre Outcome-Parameter ist „Flare“. Bei diesem Studiendesign entsteht eine falsch hohe Ansprechrage, da die durch den Placebo-Effekt (open label!) entstehende Ansprechrage hinzugerechnet werden muss. In der Placebo-Gruppe sind im Sinne eines sogenannten Carry over-Effekts Wirkungen und Nebenwirkungen, die in der OL-LI-Phase entstehen, später nicht mehr als Placebo- oder Verum-bedingt unterscheidbar. Die Sicherheitsdaten sind durch die vergleichsweise kurze Placebo-Phase als nicht vollständig und repräsentativ für den untersuchten Wirkstoff zu betrachten. Zusammengefasst ist der tatsächliche Nachweis der Wirksamkeit eines Wirkstoffes mit RWD praktisch nicht zu erfassen, da

- a) nur die „Responder“ randomisiert werden (hierdurch wird der Wirkstoff bevorteilt)
- b) ein Carry over-Effekt aus der Einwasch-Phase zu erwarten ist, insbesondere wenn die Substanz eine lange Halbwertszeit hat (hierdurch wird der Wirkstoff benachteiligt).

Ein Großteil aller Daten zu den bDMARDs Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab sind aus derartigen RWD rekrutiert worden und somit mit Vorbehalt zu betrachten (6–9).

Studiendauer

Bewertung der AkdÄ

Die Krankheitsdauer der pJIA beträgt oft viele Jahre mit Remissionen und Schüben. Der Zusatznutzen wäre nur in entsprechend lang angelegten Studien valide beurteilbar. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden sogenannte RWD-Studien mit einer Mindestdauer von oft nur 16 Wochen, hier 24 Wochen, herangezogen. Es handelt sich zwar um Studien, die randomisiert und kontrolliert sind, aber durch die OLLI-Phase sind sie hinsichtlich ihrer Aussagekraft sehr gering (siehe unten). Die Studie JUVE-Basis untersucht die Wirksamkeit von Baricitinib in der Auslass-Phase über 32 Wochen.

Studienpopulation

Bewertung der AkdÄ

Die Studienpopulation ist repräsentativ für die Zielgruppe der aktiven JIA und schließt die Subtypen pJIA, erweiterte oligoartikuläre JIA, jPsA und EAA und Kinder im Alter von zwei bis < 18 Jahre ein. Damit sind relevante Subgruppen der JIA eingeschlossen, wie in den Richtlinien der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für Studien in der JIA empfohlen (10).

Kritisch anzumerken ist aber:

1. Es bleibt unklar wie viele Patienten in den einzelnen Studienzentren in China, Indien, Brasilien jeweils rekrutiert wurden. Ebenso bleibt die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Studienzentren intransparent. Dies spielt für die Bewertung der Qualität einer Studie eine erhebliche Rolle. Selbst innerhalb Europas gibt es erhebliche Versorgungsunterschiede in Kinder- und Jugendrheumatologie.
2. Nur 20 % der Patienten sind in der Altersgruppe 2–11 Jahre, in der sich die Erkrankung zum Großteil manifestiert.
3. Die Subgruppen 2 bis < 6 Jahre bzw. 6 bis < 9 Jahre sind sehr klein. Mit jeweils unter zehn Patienten sind sie damit nur sehr bedingt aussagekräftig.
4. Protokollabweichungen in der Zulassungsstudie wurden sehr häufig beobachtet, ca. 1/5 (20 %) fielen aus der Studie heraus. Eine Begründung wird nicht mitgeteilt. Der unklare Begriff „failure to meet randomization“ hilft nicht aufzuklären, warum so viele Kinder früh aus der Studie ausgeschlossen wurden.
5. Die Beschreibung der Studienpopulation ist mangelhaft, da so-wohl in der Zulassungs- als auch in der Extensionsstudie detaillierte Daten zu Komedikation und Vormedikation intransparent bleiben.

Keine Angaben gibt es zu Anzahl, Dauer und dem Zeitpunkt der Gabe von Steroiden in den einzelnen Gruppen. Aussagen zur Verteilung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) fehlen ebenfalls. Hier sind länderspezifische Unterschiede zu erwarten.

6. Zudem blieben aufgrund der Operationalisierung des pU diejenigen Patienten unberücksichtigt, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem csDMARD angesprochen haben, aber (noch) nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden.
7. Die Subgruppen jPsA und EAA sind zu klein und heterogen, um valide Ergebnisse zu liefern.

Endpunkte

Nutzen

Tabelle 2: Ergebnisse der JUVE-Basis-Studie – Wirksamkeitsendpunkte zur Krankheitsaktivität [Dossier pU, Modul 3A, S. 40, Tab. 3-6]

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase	DBW-Phase	
	Baricitinib n (%)	Placebo n (%)	Baricitinib n (%)
Zeit bis zum Krankheitsschub vom Beginn bis zum Ende der DBW-Phase	N/A	Median ^a [Wochen] 27,14 (15,29; N/A)	Median ^a [Wochen] N/A (N/A; N/A)
		HR ^{a,b} 0,241 (0,128–0,453) p < 0,001 ^c	
Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub bis zum Ende der DBW-Phase	N/A	41 (50,6)	14 (17,1)

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase	DBW-Phase	
	Baricitinib n (%)	Placebo n (%)	Baricitinib n (%)
ACR-Ped-30-Ansprechrates bis zum Ende jeder Studienphase	167 (76,3)	31 (38,3)	55 (67,1)

DBW: doppelblinded Withdrawal; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; HR: Hazard Ratio; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; jPsA: juvenile Psoriasis-Arthritis; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N/A: nicht zutreffend; OLLI: Open-label Lead-in; ACR-Ped: American College of Rheumatology Pediatric; pJIA: polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; PK: Pharmakokinetik.

a: 95 % Konfidenzintervall
b: stratifiziert nach JIA-Kategorien (pJIA und oligoartikuläre JIA vs. EAA und jPsA)
c: basierend auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach JIA-Kategorien (pJIA und oligoartikuläre JIA vs. EAA und jPsA)

Bewertung der AkdÄ

Die klinische Relevanz der gezeigten Effekte ist aufgrund des mangelhaften Designs der Studie unklar. Klinisch relevant wäre, wenn Baricitinib eine Überlegenheit gegenüber den csDMARDs (z. B. Methotrexat) oder bDMARDs gezeigt hätte, dies wird aber in der Studie nicht untersucht. Die orale Applikation von Baricitinib könnte für die Therapieadhärenz von Kindern mit einer pJIA vorteilhaft sein, Studien dazu wurden aber vom pU nicht vorgelegt.

Schaden

Tabelle 3: Ergebnisse der JUVE-Basis Studie – Sicherheit [Dossier pU, Modul 3A, S. 44, Tab. 3-9]

Endpunkt	Safety/PK- und OLLI-Phase	DBW-Phase	
	Baricitinib n (%)	Placebo n (%)	Baricitinib n (%)
	N = 220	N = 81	N = 82
	n (%)	n (%) [EAIR ^a]	n (%) [EAIR ^a]
Patienten mit ≥ 1 UE	126 (57,3)	38 (46,9) [214,6]	54 (65,9) [254,7]
UE nach Schweregrad ^b			
leicht	167 (76,3)	24 (29,6) [107,1]	31 (37,8) [98,2]
mittelschwer	39 (17,7)	12 (14,8) [45,4]	21 (25,6) [60,8]
schwer	4 (1,8)	2 (2,5) [6,8]	2 (2,4) [4,8]
Todesfälle	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SUE	6 (2,7)	3 (3,7) [10,2]	4 (4,9) [9,7]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	2 (0,9) ^c	2 (2,5) [6,8]	1 (1,2) ^c [2,4]

DBW: doppelblinded Withdrawal; EAIR: expositions-adjustierte Inzidenzrate; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N/A: nicht zutreffend; OLLI: Open-label Lead-in; PK: Pharmakokinetik; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

a: Die Inzidenzrate entspricht der expositions-adjustierten Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

b: Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses werden mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

c: Ein Patient brach die Einnahme der Studienmedikation während der DBW-Phase aufgrund von anhaltenden Kopfschmerzen ab (Schweregrad: leicht), die später zu einer Hospitalisierung führten. Obwohl der Therapieabbruch in der DBW-Phase stattfand, berichtete das Studienzentrum den Therapieabbruch als im Rahmen der PK/OLLI-Phase beobachtet, da das UE zuerst in dieser Studienphase berichtet wurde.

Als unerwünschte Wirkung waren Kopfschmerzen sehr häufig (11 %), eine Neutropenie < 1000 Zellen/mm³ häufig (2,4 %).

Während des placebokontrollierten Zeitraums meldeten sieben Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE): drei (3,7 %, Inzidenzrate (IR) 10,2) Patienten in der Placebo-Gruppe hatten ein SUE (Bronchospasmus, pJIA, Selbstmordversuch) und vier (4,9 %, IR 9,7) Patienten in der Baricitinib-Behandlungsgruppe hatten ein SUE (COVID-19, Gastroenteritis, Kopfschmerzen und ein Fall einer Lungenembolie) (11).

Bewertung der AkdÄ

Das mangelhafte Design der Studie plus die kurze Beobachtungsdauer von 32 Wochen erlauben keine präzise Beschreibung des Schadens durch Baricitinib. Ein größerer Schaden für Kinder und Jugendliche ist aber aufgrund der vorliegenden Daten nicht auszuschließen, insbesondere in Bezug auf die Daten aus Tierversuchen, die Knochenschäden und Einfluss auf das Wachstum generell zeigen sowie die Sicherheitswarnungen bei Erwachsenen bei einer Therapie mit JAK-Inhibitoren hinsichtlich des bekannten Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen, Malignomen, schweren Infektionen, Zytopenien usw. Die Thromboseneigung (Lungenembolie) scheint selbst bei Kindern eine Gefahr zu sein (ein Fall unter Studien-medikation) (12).

Nutzen-Schaden-Verhältnis

Bewertung der AkdÄ

Der Nutzen von Baricitinib bleibt bei den vorliegenden Daten unklar. Baricitinib mag ähnlich wie die bDMARDs einen gewissen Effekt auf die JIA haben, aber eine Bewertung des Nutzens z. B. im Vergleich zum jahrzehntelang eingesetzten csDMARD Methotrexat ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Dagegen stehen Sicherheitsdaten aus Tierversuchen, aber auch Daten von Erwachsenen unter der Behandlung mit JAK-Inhibitoren. Diese zeigen, dass JAK-Inhibitoren erhebliche, schwere unerwünschte Wirkungen haben können (siehe oben). Es überwiegt das Risiko gegenüber dem Nutzen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

Für das IQWiG liegen für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist für das IQWiG damit nicht belegt.

Bewertung des pU

Die vom IQWiG beschriebene Bewertung entspricht der des pU.

Bewertung der AkdÄ

In der Indikation Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit aktiver pJIA liegen für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT vor. Somit ergibt sich für die AkdÄ ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der ZVT.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Baricitinib im Vergleich mit der ZVT bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit aktiver pJIA (RF+ oder RF- Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis), die zuvor unzureichend auf ein oder mehrere csDMARDs oder bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, **keinen Zusatznutzen als belegt an**.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation „Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten“. Stand: Oktober; 2023.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2k-Leitlinie: Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-0201_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024). Kurzversion 1.0, Stand: Juni; 2019.
3. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1):21–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Simponi® (Golimumab) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024); London, 26.5.2016 EMA/CHMP/404217/2016; Procedure No. EMEA/H/C/000992/II/0063.
5. Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet (London, England)* 2023; 402(10401):555–70. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2.
6. Lehman TJA. Are withdrawal trials in paediatric rheumatic disease helpful? *Lancet (London, England)* 2008; 372(9636):348–50. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60999-X.
7. van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5):861–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
8. Balevic SJ. Clinical trial design in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric drugs* 2017:1–11. doi: 10.1007/s40272-017-0244-2.
9. Niehues T, Özgür TT. The efficacy and evidence-based use of biologics in children and adolescents: Using monoclonal antibodies and fusion proteins as treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(42):703–10. doi: 10.3238/arztebl.2019.0703.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis-revision-2_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024). London, 19. November; 2015.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Olumiant® (Baricitinib) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-x-0035-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024); Amsterdam, 20.7.2023 EMA/365746/2023; Procedure No. EMEA/H/C/004085/X/0035/G.
12. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Olumiant® (Baricitinib) – Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2024); London, 15.12.2016 EMA/13493/2017; Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000.